Aurora-A 表达对髓样癌术后生化治愈的影响分析

赵泽玮，康宁，郭丰丽，等. Aurora-A 表达对髓样癌术后生化治愈的影响分析［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0883

赵泽玮，康宁，郭丰丽，王钟玉，郑向前*

基金项目:国家自然科学基金(81872169,82172821,82103386)； 天津市科技项目(19JCYBJC27400)； 京津冀基础研究合作项目(20JCZXJC00120)

300060，天津市，天津医科大学肿瘤医院头颈肿瘤科，国家恶性肿瘤临床医学研究中心，天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津市肿瘤防治重点实验室

*通讯作者：郑向前，天津医科大学肿瘤医院头颈肿瘤科科主任，主任医师，Email：xzheng05@tmu.edu.cn

【摘要】 背景 甲状腺髓样癌（Medullary thyroid carcinoma，MTC）组织中 Aurora-A 的表达水平与甲状腺髓样癌患者临床病例资料及生化治愈的关系尚不明确。**目的** 分析甲状腺髓样组织 Aurora-A 表达情况与患者临床病理特征的关系，进一步分析生化治愈的危险因素，明确 Aurora-A 表达与生化治愈的相关性。**方法** 选取 2011 年 2 月—2019 年 7 月于天津医科大学肿瘤医院甲状腺头颈部肿瘤科住院并行手术的髓样癌患者 90 例。对 90 例甲状腺髓样癌手术切除患者的病理标本进行 Aurora-A 免疫组化染色，并收集完整临床资料并进行随访，分析 Aurora-A 表达水平与患者临床病理特征的关系及与生化预后的关系。**结果** 甲状腺髓样癌组织中 Aurora-A 的阳性表达率为 68.89%。髓样癌组织中 Aurora-A 的表达与患者性别、是否腺外侵犯、肿瘤的大小、生化治愈、TNM 分期、临床分期、复发有关($P<0.05$) 。髓样癌患者是否获得生化治愈与性别、病灶数目、是否腺外侵犯、TNM 分期、临床分期、Aurora-A 是否高表达有关($P<0.05$) 。使用 Logistic 回归进行多因素分析， Aurora-A 高表达（*HR* 3.22，95%*CI* 1.07-9.74, $P=0.038$）、多发病灶（*HR* 3.18，95%*CI* 1.01-9.97, $P=0.047$）、T3/T4 vs T1/T2 分期（*HR* 3.69，95%*CI* 1.05-12.93, $P=0.042$）是导致髓样癌患者未能获得生化治愈的独立因素。**结论** Aurora-A 高表达与甲状腺髓样癌肿瘤侵袭有关，并且 Aurora-A 的表达水平能导致髓样癌患者是否获得生化治愈。

【关键词】 甲状腺髓样癌；Aurora-A；生化治愈；免疫组化染色

Effect of Aurora-A expression on biochemical cure after surgery for Medullary carcinoma

Zewei Zhao, Ning Kang, Fengli Guo, Zhongyu Wang, Xiangqian Zheng*

Department of Thyroid and Neck Tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, 300060, China

*Corresponding author: Xiangqian Zheng, Executive Director, Chief Physician, Head and Neck Oncology Department, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Email：xzheng05@tmu.edu.cn

【Abstract】 Background The relationship between the expression level of Aurora-A in Medullary thyroid carcinoma (MTC) tissues and the clinical case data and biochemical cure of medullary thyroid cancer patients is still unclear. **Objective** To analyze the relationship between Aurora-A expression in medullary thyroid tissue and the clinicopathological characteristics of patients, to further analyze the risk factors for biochemical cure, and to clarify the correlation between Aurora-A expression and biochemical cure. **Methods** A total of 90 patients with medullary cancer who were hospitalized and operated in the Department of Thyroid, Head and Neck Oncology of Tianjin Medical University Cancer Hospital from February 2011 to July 2019 were enrolled. Aurora-A immunohistochemical staining was performed on the pathological specimens of 90 patients undergoing

surgical resection of medullary thyroid cancer, and complete clinical data were collected and follow-up were collected to analyze the relationship between Aurora-A expression level and clinicopathological characteristics and biochemical prognosis. **Results** The positive expression rate of Aurora-A in medullary thyroid cancer tissues was 68.89%. The expression of Aurora-A in medullary carcinoma tissues was related to the patient's sex, whether extraglandular invasion, tumor size, biochemical cure, TNM stage, clinical stage, and recurrence ($P < 0.05$). Whether patients with medullary carcinoma obtain biochemical cure is related to gender, number of lesions, whether extraglandular invasion, TNM stage, clinical stage, and whether Aurora-A is highly expressed ($P < 0.05$). Using logistic regression for multivariate analysis, Aurora-A high expression (HR 3.22, 95% CI 1.07-9.74, P = 0.038), multiple lesions (HR 3.18, 95% CI 1.01-9.97, P=0.047), T3/T4 vs T1/T2 stage (HR 3.69, 95% CI 1.05-12.93, P=0.042) were independent factors that led to the failure to obtain biochemical cure in patients with medullary carcinoma. **Conclusion** High expression of Aurora-A is associated with tumor invasion of medullary thyroid cancer, and the expression level of Aurora-A can lead to biochemical cure in patients with medullary cancer.
【Key words】 Medullary thyroid carcinoma; Aurora-A; biochemical cure; immunohistochemical staining

前言

甲状腺髓样癌（Medullary thyroid carcinoma，MTC）是一种较为少见的神经内分泌肿瘤，起源于分泌降钙素的甲状腺滤泡旁细胞（parafolllicular cell，C 细胞）[1]，其通过编码的蛋白质传递异常信号促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移，因此，MTC 的预后比 DTC 差[2]。尽管现在治疗方式有所进展，但是对于能够手术的 MTC 患者，首选的治疗方式仍是甲状腺全切除术和中央区淋巴结清扫术。手术完整切除肿瘤的病人，术后降钙素水平可以降至检测水平以下，达到生化治愈，这部分患者预后较好，10 年存活率达 95%～97%[3]。MTC 侵袭性强，容易出现淋巴结转移及远处转移。在触及颈部肿块的 MTC 患者中，70%伴有颈部淋巴结转移，10%有远处转移[4]。MTC 的发病、诊断和治疗都与常见的甲状腺乳头状癌不同，其预后更差，需要进一步改善整体治疗策略，所以仍需要寻找能够更好进行辅助治疗、降低复发的新靶标。

Aurora-A，又名 BTAK、Aurora2、AIK1、STK15、STK6、HsAIRK1 等，属于 Aurora 激酶家族。Aurora-A 作为调节中心体和微管功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞有丝分裂以及减数分裂的正常进程中起着至关重要的作用[5]。近年研究发现 Aurora-A 在头颈部肿瘤[6]、乳腺癌[7]、非小细胞肺癌[8]、卵巢癌[9]及胃癌[10]等多种肿瘤组织中均存在高表达，并可影响肿瘤细胞增殖、迁移、干性维持等多种生物学行为[11]，同时与病人生存及预后显著相关。相比于正常的甲状腺滤泡细胞与良性滤泡腺瘤，Aurora 蛋白激酶家族在甲状腺乳头状癌及未分化癌中表达均显著升高，表明 Aurora 激酶可能在恶性甲状腺癌中起重要作用。除此之外，Aurora-A 的抑制剂 MLN8237 能够明显抑制甲状腺癌的增殖能力[12]，这表明 Aurora-A 有望成为甲状腺肿瘤新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 研究标准 纳入标准:（1）有完整的临床病理资料；（2）手术前未接受过放化疗等与肿瘤相关的治疗；（3）手术后病理诊断为髓样癌；（4）散发型髓样癌。排除标准:（1）儿童型 MTC 及无淋巴结清扫的患者；（2）手术未能切除病灶；（3）合并其他恶性肿瘤；术前接受过放化疗等治疗；（4）髓样癌复发再次手术的肿瘤患者。所有患者对本研究知情同意，并经天津医科大学肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 一般资料 选取 2011 年 2 月—2019 年 7 月于天津医科大学肿瘤医院甲状腺头颈部肿瘤科就诊住院并行肿瘤切除的髓样癌患者 90 例。其中男 40 例，女 50 例;年龄 19 ～ 74 岁，平均年龄 53 岁；肿瘤直径≤ 2 cm 的患者 55 例，肿瘤直径＞ 2 cm 的患者 35 例；临床分期: I + II 期 31 例，III + IV期 59 例；血清 CT 值正常参考范围为 0-5ng/L，术后血清 CT＜5ng/L 为生化治愈，其中 40 例患者实现生化治愈；6 月

以上出现颈部淋巴结转移并病理确诊 MTC 转移为复发，通过胸腹 CT、ECT 或 PET-CT 确认远处转移，其中 18 例患者出现复发。

1.3 免疫组化检测髓样癌中 Aurora-A 的表达水平 Aurora-A 抗体购买于 Abcam 公司，货号 ab1287。收集患者髓样癌组织的石蜡包埋进行切片，实验过程严格遵照免疫组化试剂盒（生工，D601037-0020）的使用说明书，切片经过脱蜡、乙醇脱水、抗原修复，后用双氧水阻断过氧化物酶，使用 5%BSA 封闭，滴加 200ulAurora-A 一抗混合液 Aurora-A(1:200)过夜。第二天回收一抗，滴加兔二抗室温孵育 2 小时，PBS 清洗后滴加 DAB 显色液，接下来自来水冲洗，苏木素复染， 乙醇脱水、二甲苯脱水晾干随后中性树胶封片。结果判定：由 2 位高年资经验丰富的病理医师指导收集病理标本和阅片，Aurora-A 的阳性表达定位于细胞核，免疫组化最终评分为染色强度与染色比例的乘积。强度评分为:（1）0 分：阴;（2）1 分：弱;（3）：2 分：温和;（4）3 分：强劲。阳性细胞频率定义为:（1）0 分：小于 25%;（2）1 分：26%~50%;（3）2 分：51%~75%;（4)4 分：大于 75%。两项评分相加，0~1 分为 Aurora-A 低表达，2~6 分为 Aurora-A 高表达；

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例（%）描述，组间比较采用 x^2 检验及 Fisher 精确检验。将单因素分析有差异的变量纳入 logistic 回归多因素风险模型。P<0.05 为差异有统计学意义(双侧)。

2 结果：

2.1 Aurora-A 蛋白在髓样癌组织中的表达情况 Aurora-A 蛋白染色阳性主要定位于髓样癌细胞核(图 1）。甲状腺髓样癌组织中 Aurora-A 的阳性表达率为 68.89%。免疫组化染色结果中 Aurora-A 蛋白的阳性细胞百分比为 26% ～90.2 % 。在 90 例髓样癌患者中 Aurora-A 蛋白的阳性率为 68. 89%（62 /90）。

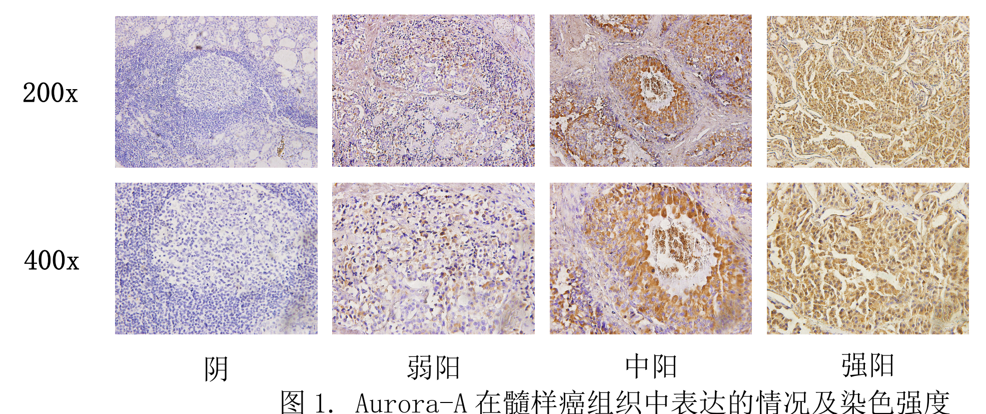


图 1. Aurora-A 在髓样癌组织中表达的情况及染色强度

Figure 1. The expression and staining intensity of Aurora-A in medullary carcinoma tissues

2.2 Aurora-A 表达水平与临床病理特征的关系 Aurora-A 高表达患者的年龄、病灶单双侧、病灶数目与 Aurora-A 低表达患者比较，差异无统计学意义（ P >0.05 ）。Aurora-A 高表达患者的性别、是否腺外侵犯、肿瘤大小、T3/T4 分期、N 分期、III/IV 临床分期、是否获得生化治愈、是否复发与 Aurora-A 低表达患者比较，差异有统计学意义（ P <0.05，见表 1 ）；

表 1 90 例 MTC 患者的临床病理特征与 Aurora-A 表达水平的关系

Table 1 Relationship between clinicopathological features and Aurora-A expression levels in 90 MTC patients

临床病理特征	Aurora-A 表达水平		x^2	P 值
	低表达（n, %）	高表达（n,%）		
性别				
女	20(71.4)	30(48.4)	4.147	0.042
男	8(28.6)	32(51.6)		
年龄（岁）				
＜50	17(60.7)	25(40.3)	3.223	0.73
≥50	11(39.3)	37(59.7)		

病灶位置				
单侧	23(85.2)	55(90.2)	0.442	0.506
双侧	4(14.8)	6(9.8)		
病灶数量				
单发病灶	21(96.4)	42(50.8)	0.484	0.487
多发病灶	7(3.6)	20(49.2)		
腺外侵犯				
无	27(96.4)	31(50.8)	17.587	0.000
有	1(3.6)	30(49.2)		
最大肿瘤长径（cm）				
≤2	22(78.6)	33(53.2)	5.214	0.022
＞2	6(21.4)	29(46.8)		
T 分期				
T1/T2	25(80.8)	27(53.8)	16.540	0.000
T3/T4	3(19.2)	35(46.2)		
N 分期				
N0	16(57.1)	21(33.9)	6.184	0.045
N1a	6(21.4)	11(17.7)		
N1b	6(21.4)	30(48.4)		
AJCC 8th 临床分期			8.266	0.004
I/II	16(50.8)	15(3.8)		
III/IV	12(49.2)	47(96.2)		
生化治愈			11.986	0.001
是	20(71.4)	20(32.3)		
否	8(28.6)	42(67.7)		
复发				
是	2(7.1)	16(25.8)	4.199	0.04
否	26(92.9)	46(74.2)		

*Aurora-A:Aurora kinase A;AJCC:American Joint Committee on Cancer

2.3 是否获得生化治愈与临床病理特征的关系 获得生化治愈的患者的年龄、病灶单双侧、肿瘤大小、是否复发与未获得生化治愈的患者比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。获得生化治愈的患者的性别、是否腺外侵犯、病灶数目、Aurora-A 表达水平、T3/T4 分期、N 分期、III/IV 临床分期与未获得生化治愈的患者比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$，见表 2 ）；

表 2 90 例 MTC 患者的临床病理特征与生化治愈的关系

Table 2 Relationship between clinicopathological features and biochemical cure in 90 MTC patients

临床病理特征	生化治愈		x^2	P 值
	是	否		
性别				
女	27(67.5)	23(46.0)	4.160	0.041
男	13(32.5)	27(54.0)		
年龄（岁）				
＜50	17(42.5)	25(50.0)	3.223	0.73
≥50	23(57.5)	25(50.0)		

病灶位置				
单侧	37(92.5)	41(85.4)	1.123	0.289
双侧	3(7.5)	7(14.6)		
病灶数量				
单发病灶	33(82.5)	30(60.0)	5.357	0.021
多发病灶	7(17.5)	20(40.0)		
腺外侵犯				
无	36(90.0)	22(44.9)	19.736	0.000
有	4(10.0)	27(55.1)		
最大肿瘤长径（cm）				
≤2	28(70.0)	27(54.0)	2.394	0.122
＞2	12(30.0)	23(46.0)		
T 分期				
T1/T2	32(80.0)	20(40.0)	14.575	0.000
T3/T4	8(20.0)	30(60.0)		
N 分期				
N0	22(55.0)	15(30.0)	6.264	0.044
N1a	7(17.5)	10(20.0)		
N1b	11(27.5)	25(50.0)		
AJCC 8th 临床分期			6.556	0.010
Ⅰ/Ⅱ	20(50.0)	12(24.0)		
Ⅲ/Ⅳ	20(50.0)	38(76.0)		
Aurora-A 是否高表达			11.986	0.001
否	20(50.0)	8(16.0)		
是	20(50.0)	42(84.0)		
复发				
是	35(87.5)	37(74.0)	2.531	0.112
否	5(12.5)	13(26.0)		

2.4 Logistic 回归多因素分析显示，Aurora-A 高表达（*HR* 3.22，95%*CI* 1.07-9.74，*P* =0.038）、多发病灶（*HR* 3.18，95%*CI* 1.01-9.97，*P*=0.047）、T3/T4 vs T1/T2 分期（*HR* 3.69，95%*CI* 1.05-12.93，*P*=0.042）是 MTC 患者未能获得生化治愈的独立相关因素（见表 3）。

表 3 临床病理特征与是否获得生化治愈的 Logistic 回归多因素分析

Table 3 Logistic regression multivariate analysis of clinicopathological features and whether biochemical cure was achieved

因子	*HR*	*HR* 95.0% *CI*	*P*
性别（女 vs 男）	0.59	0.21-1.69	0.326
病灶数目(多发 vs 单发)	3.18	1.01-9.97	0.047
Aurora-A 是否高表达	3.22	1.07-9.74	0.038
T 分期（T3/T4 vs T1/T2）	3.69	1.05-12.93	0.042
N 分期分组			0.512
N1a vs N0	3.13	0.39-25.30	0.284
N1b vs N0	2.89	0.43-19.28	0.274

临床分期（Ⅲ/Ⅳvs Ⅰ/Ⅱ）	0.41	0.05-3.43	0.408

3 讨论

甲状腺髓样癌是恶性程度较高的肿瘤，对放疗、化疗不敏感，I_{131}治疗无效，目前手术是治疗髓样癌的唯一手段。髓样癌复发率高，容易淋巴结转移和远处转移，是导致髓样癌预后差的主要原因[13]。张[14]等人的回顾性研究中，髓样癌患者 5 年、10 年、15 年累积生存率分别为 87.4%、74.6%和 54.2%。年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期以及生化治愈等多种因素影响髓样癌的预后。然而临床上常出现处于同一临床分期的甲状腺髓样癌患者而预后不同的情况，因此寻找能影响髓样癌预后的因素至关重要。

AURKA 激酶是一种与中心体分离相关、与细胞有丝分裂密切相关的蛋白激酶;它已被证明参与了许多实体肿瘤的发展和进展[15]。除了在有丝分裂中发挥作用外，越来越多的研究表明 AURKA 可以激活多种信号通路，如 PI3KAkt、mTOR、β-catenin/Wnt 和 NF-κB 信号通路，而肿瘤的发生需要多种信号通路之间的相互作用[16-19]。文献报导，Aurora-A 激酶抑制剂（MLN8237,MK0457）能够抑制髓样癌细胞系 TT 的增殖能力并触发细胞凋亡，证明了 Aurora-A 激酶抑制剂在髓样癌治疗中的治疗潜力[20]。另一个文献发现经过长期随访，发现肿瘤的直径与淋巴结转移及远处转移均有关，尤其是原发肿瘤长径＞2.5cm 对生存有显著影响[21]。本次研究我们使用肿瘤的直径 2cm 作为分组指标，通过免疫组化和临床资料研究发现，Aurora-A 高表达与肿瘤最大肿瘤长径＞2cm 有关。

甲状腺髓样癌是内分泌肿瘤，合成多种生物学物质，包括降钙素、促肾上腺皮质激素、组织胺、癌胚抗原和血管活性肽。降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞分泌的多肽激素，可作为髓样癌特异性肿瘤标志物，与肿瘤负荷密切相关[22]。降钙素水平也是术后监测患者是否发生复发转移和肿瘤负荷的重要指标，但是关于监测降钙素的最佳分界值及时间还没有定论，定义生化治愈的降钙素的分界值也不同[23, 24]。有报道纳入 11 篇文献的 1094 例髓样癌患者术后的降钙素水平和结构复发率进行 Meta 分析，显示髓样癌术后出现生化复发患者结构复发率、死亡率均高于术后降钙素水平正常患者[25]。A Machens 等人[24]通过分析 1026 名髓样癌患者的阳性淋巴结（LNR）的数量会决定生化治愈的可能性。Jes Sloth Mathiesen 等人[26]得出了相同的结果，他们通过对髓样癌患者 17 年的随访研究发现远处转移预示着更差的预后，而没有颈部淋巴结转移则预示可能实现生化治愈。有一项研究对髓样癌患者进行了长达 30 年的随访，认为髓样癌术后 6 月没有获得完全生化缓解（降钙素＜10pg/ml 且无解剖性复发）是对髓样癌术后复发影响最大的因素[27]。本次研究我们通过收集髓样癌患者术后 6 个月血清降钙素的复查资料，髓样癌患者血清中降钙素水平恢复至正常或测不到视为生化治愈，发现 Aurora-A 高表达是影响髓样癌患者生化治愈的独立因素。不同的研究人群，对髓样癌患者术后血清降钙素水平也有一定的影响。对于降钙素的正确理解还需多中心大样本人群的长期随访。以前的研究发现髓样癌患者术前血清降钙素的水平对复发转移是有一定影响，Machens[28]的研究纳入 1026 例髓样癌患者，当术前降钙素水平为 500 pg/ mL 时，只有 50%的患者获得生化治愈; 当降钙素水平＞10000 pg/ml 时，无患者获得生化治愈。所有的远处转移都出现在降钙素≥500 pg/ mL 的患者中。但本研究没有发现 Aurora-A 高表达是术前降钙素水平的独立因素，分析其原因一方面可能是因为髓样癌患者血清降钙素的生成是一个复杂的过程，多种原因导致髓样癌患者血清降钙素水平升高，Aurora-A 高表达可能只发挥了部分作用; 另一原因可能是因为为此次研究的样本较少，还应增加髓样癌患者的样本量进行更深的研究。本次研究我们未进行髓样癌患者生存期的随访，未得到 Aurora-A 高表达与 DFS 的相关性。鉴于以上缺点及局限性，我们也期待开展多中心、大样本、前瞻性临床试验。

综上所述，髓样癌是一种恶性程度较高的甲状腺恶性肿瘤，容易出现复发转移，Aurora-A 蛋白在髓样癌中出现高表达，其高表达与甲状腺髓样癌腺外侵犯、肿瘤的大小、生化治愈、TNM 分期、临床分期、复发有关，其中 Aurora-A 高表达是髓样癌患者未能获得生化治愈的独立影响因素。提示 Aurora-A 蛋白可作为评估甲状腺髓样癌术后是否复发的生物指标之一。其在髓样癌中具体的分子机制还需要进一步研究。

4 作者贡献

赵泽玮负责文献的检索、研究的设计及文章撰写；康宁、王钟玉进行数据收集、采集，郭丰丽进行数据清洗和统计学分析，并负责制作图表；郑向前对文章知识性内容进行批判性审阅并提供材料支持，进行文章质量控制和审校，对文章整体负责。所有作者确认了论文最终稿。

5 利益冲突

无利益冲突。

6 伦理声明

本实验获得天津医科大学伦理委员会审批通过。

6 参考文献

[1]Romei C, Ciampi R and Elisei R A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(4): 192-202.DOI: 10.1038/nrendo.2016.11.

[2]Phay J E and Shah M H Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 5936-41.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0786.

[3]Rowland K J, Jin L X and Moley J F Biochemical cure after reoperations for Medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 96-102.DOI: 10.1245/s10434-014-4102-y.

[4]Moley J F Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(5): 549-56.DOI: 10.6004/jnccn.2010.0042.

[5]Marumoto T, Zhang D and Saya H Aurora-A - a guardian of poles [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(1): 42-50.DOI: 10.1038/nrc1526.

[6]Lee J W, Parameswaran J, Sandoval-Schaefer T, et al. Combined Aurora Kinase A (AURKA) and WEE1 Inhibition Demonstrates Synergistic Antitumor Effect in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(11): 3430-3442.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0440.

[7]Whately K M, Voronkova M A, Maskey A, et al. Nuclear Aurora-A kinase-induced hypoxia signaling drives early dissemination and metastasis in breast cancer: implications for detection of metastatic tumors [J]. Oncogene, 2021, 40(37): 5651-5664.DOI: 10.1038/s41388-021-01969-1.

[8]Zheng X, Chi J, Zhi J, et al. Aurora-A-mediated phosphorylation of LKB1 compromises LKB1/AMPK signaling axis to facilitate NSCLC growth and migration [J]. Oncogene, 2018, 37(4): 502-511.DOI: 10.1038/onc.2017.354.

[9]Parrilla A, Barber M, Majem B, et al. Aurora Borealis (Bora), Which Promotes Plk1 Activation by Aurora A, Has an Oncogenic Role in Ovarian Cancer [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4).DOI: 10.3390/cancers12040886.

[10]Liu W, Lu Y, Chai X, et al. Antitumor activity of TY-011 against gastric cancer by inhibiting Aurora A, Aurora B and VEGFR2 kinases [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 183.DOI: 10.1186/s13046-016-0464-2.

[11]Yan M, Wang C, He B, et al. Aurora-A Kinase: A Potent Oncogene and Target for Cancer Therapy [J]. Med Res Rev, 2016, 36(6): 1036-1079.DOI: 10.1002/med.21399.

[12]Li Y, Li X, Pu J, et al. c-Myc Is a Major Determinant for Antitumor Activity of Aurora A Kinase Inhibitor MLN8237 in Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2018, 28(12): 1642-1654.DOI: 10.1089/thy.2018.0183.

[13]Wells S A, Jr., Asa S L, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of Medullary thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2015, 25(6): 567-610.DOI: 10.1089/thy.2014.0335.

[14]张诠, 杨传盛, 郭朱明, et al. 甲状腺髓样癌预后影响因素分析 %J 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 [J]. 2008, (12): 939-943

[15]Zhou H, Kuang J, Zhong L, et al. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation [J]. Nat Genet, 1998, 20(2): 189-93.DOI: 10.1038/2496.

[16]Briassouli P, Chan F, Savage K, et al. Aurora-A regulation of nuclear factor-kappaB signaling by phosphorylation of IkappaBalpha [J]. Cancer Res, 2007, 67(4): 1689-95.DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2272.
[17]Mazzera L, Lombardi G, Abeltino M, et al. Aurora and IKK kinases cooperatively interact to protect multiple myeloma cells from Apo2L/TRAIL [J]. Blood, 2013, 122(15): 2641-53.DOI: 10.1182/blood-2013-02-482356.
[18]Yang H, He L, Kruk P, et al. Aurora-A induces cell survival and chemoresistance by activation of Akt through a p53-dependent manner in ovarian cancer cells [J]. Int J Cancer, 2006, 119(10): 2304-12.DOI: 10.1002/ijc.22154.
[19]Xu D R, Huang S, Long Z J, et al. Inhibition of mitotic kinase Aurora suppresses Akt-1 activation and induces apoptotic cell death in all-trans retinoid acid-resistant acute promyelocytic leukemia cells [J]. J Transl Med, 2011, 9: 74.DOI: 10.1186/1479-5876-9-74.
[20]Tuccilli C, Baldini E, Prinzi N, et al. Preclinical testing of selective Aurora kinase inhibitors on a Medullary thyroid carcinoma-derived cell line [J]. Endocrine, 2016, 52(2): 287-95.DOI: 10.1007/s12020-015-0700-0.
[21]Cupisti K, Wolf A, Raffel A, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in Medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years [J]. Ann Surg, 2007, 246(5): 815-21.DOI: 10.1097/SLA.0b013e31813e66b9.
[22]甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017 版) %J 中国肿瘤临床 [J]. 2018, 45(01): 7-13
[23]Momin S, Chute D, Burkey B, et al. Prognostic Variables Affecting Primary Treatment Outcome for Medullary Thyroid Cancer [J]. Endocr Pract, 2017, 23(9): 1053-1058.DOI: 10.4158/EP161684.OR.
[24]Machens A, Lorenz K and Dralle H Prediction of biochemical cure in patients with Medullary thyroid cancer [J]. Br J Surg, 2020, 107(6): 695-704.DOI: 10.1002/bjs.11444.
[25]朱玉懿, 张琬琛, 李秀萍, et al. 甲状腺髓样癌生化复发预后的 Meta 分析及预测术后结构复发的降钙素最佳临界值确定 %J 肿瘤研究与临床 [J]. 2022, 34(05): 375-381
[26]Mathiesen J S, Kroustrup J P, Vestergaard P, et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study [J]. Thyroid, 2019, 29(3): 368-377.DOI: 10.1089/thy.2018.0564.
[27]Jung K Y, Kim S M, Yoo W S, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of Medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(4): 587-97.DOI: 10.1111/cen.12852.
[28]Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Static Prognostic Factors and Appropriate Surgical Designs for Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: The Second Report from a Single-Institution Study in Japan [J]. World J Surg, 2018, 42(12): 3954-3966.DOI: 10.1007/s00268-018-4738-z.